

パルプアルブミン陽性抑制性細胞の、アップ状態とその - 振動層間バランスへの寄与

著者	九鬼 敏伸
号	84
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第3374号
URL	http://hdl.handle.net/10097/61236

氏 名	くき としのぶ 九鬼 敏伸
学 位 の 種 類	博士 (医 学)
学位授与年月日	平成 27 年 3 月 25 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学 専攻
学 位 論 文 題 目	パルブアルブミン陽性抑制性細胞の、アップ状態とその β - γ 振動層間バランスへの寄与
論 文 審 査 委 員	主査 教授 虫明 元 教授 八尾 寛 教授 中里 信和

論 文 内 容 要 旨

大脳皮質の神経回路は、様々な種類の神経細胞で構成され、それらの細胞達が協調しながら、電氣的に振動して機能する。パルブアルブミン陽性神経細胞 (PV 細胞: parvalbumin-expressing cell) は、そのような神経細胞種のひとつで、神経回路の γ 帯域 (30-90Hz) での振動に寄与していて、そのような振動は脳波や、局所電場電位 (LFP: local field potential) として記録することができる。

一方、哺乳類の動物は睡眠時やケタミン-キシラジン混合麻酔下において、大脳皮質に 1Hz 以下の徐波振動が生じることが知られている。この徐波振動は、約 1 秒周期で活動的なアップ状態と、休止的なダウン状態を繰り返す矩形波状の振動現象である。アップ状態中には、覚醒時にも観察される、 γ 帯域の振動を含む様々な高周波帯域 (α : 7-14 Hz, β : 15-30 Hz, γ : 30-90 Hz, ripple: 100-200 Hz) の振動現象が生じる。そのため、徐波振動中のアップ状態は、大脳皮質の高周波振動現象のメカニズムを解明するための重要なモデルである。

しかし、どのように PV 細胞が高周波で振動するこのアップ状態に寄与するかはほとんど知られていない。この疑問を明らかにするために、我々は抑制性細胞の神経伝達物質: GABA の合成酵素 GAD67 を、PV 細胞含む各抑制性細胞内で欠失したマウスを作成した。具体的には、PV 細胞機能欠失系統 (PV-GAD67 マウス) と、ソマトスタチン陽性細胞機能欠失系統のマウス (SOM-GAD67 マウス) である。それぞれのマウスにケタミン麻酔を投与し徐波振動を生じさせ、大脳皮質層構造全体に渡って細胞外電位記録を行った。その後、アップ状態中の LFP の異常を比較した。PV 細胞は、錐体細胞という興奮性細胞の本体である、細胞体の周りを抑制しているが、SOM 細胞は錐体細胞のアンテナに相当する樹状突起を抑制している。同じ抑制性細胞でも異なる形態学的特徴を持つため、PV 細胞のコントロールとして、SOM 細胞に着目した。また、LFP の振動の発生源を明らかにするため、電流源密度 (CSD: current source density) 解析と、時間-周波数分析の一つである、Wavelet 分析を行った。

その結果、PV-GAD67 マウスでは、アップ状態の持続時間が短くなり、その短いアップ状態において、特に大脳皮質浅層で γ 振動が弱く、深層で β 振動 (15-30 Hz) が強くなった。一方、SOM-GAD67 マウスでは、これらの異常は見られなかった。このような結果は、PV 細胞が細胞種特異的に、 γ 振動と β 振動のバランスを保ちつつ、アップ状態の維持を行っていることを示唆する物である。

審査結果の要旨

博士論文題目 パルブアルブミン陽性抑制性細胞の、アップ状態とその β - γ 振動層間バランスへの寄与

所属専攻・分野名 医学科 専攻・ 生体システム生理学 分野

氏名 九鬼 敏伸

本博士論文では、ケタミン・キシラジン混合麻酔下のマウス大脳皮質に 1Hz 以下の除波振動への抑制細胞サブタイプのパルブアルブミン陽性神経細胞 (PV 細胞: parvalbumin-expressing cell)

とソマトスタチン陽性細胞 (SOM 細胞: somatostatin expressing cell) の寄与を調べる目的で抑制性細胞サブタイプの神経伝達物質 GABA の合成酵素 (グルタミン酸デヒドロゲナーゼ 67: GAD67) を欠失したマウスを用いて研究を行った。具体的には、PV 細胞機能欠失系統 (PV-GAD67 マウス) と、ソマトスタチン陽性細胞機能欠失系統のマウス (SOM-GAD67 マウス) を用いて、それぞれのアップ状態中の局所電場電位 (LFP) の徐波および同時に認められる高周波の変化を比較した。LFP の振動の発生源を明らかにするため、電流源密度 (CSD: current source density) 解析と周波数解析として Wavelet 分析を行った。

その結果、PV-GAD67 マウスでは、アップ状態の持続時間が短くなり、その短いアップ状態において、特に大脳皮質浅層で γ 振動が弱く、深層で β 振動 (15-30 Hz) が強くなった。一方、SOM-GAD67 マウスでは、これらの異常は見られなかった。このような結果は、PV 細胞が特異的に、 γ 振動と β 振動の層間バランスを保ちつつ、アップ状態の維持を行っていることを示唆する物である。このような抑制性サブタイプの徐波振動と同時に認められる高周波への異なる寄与を明らかにしたのは初めての発見である。また PV-GAD67 マウスが統合失調症様行動異常が認められることから大脳皮質の活動原理を知る上で重要な貢献である。よって、本論文は博士 (医学) の学位論文として合格と認める。